

A pesar de que los pacientes asmáticos cuentan con un eficaz arsenal farmacéutico a su disposición, la prevalencia y la mortalidad asociada a esta enfermedad siguen en aumento en todo el planeta. Y no sólo las causas de esta paradoja todavía no han sido explicadas, son muchas las incógnitas inmunológicas y genéticas, entre otras, que esperan respuesta. En esta entrega mensual de Futuro sobre salud, uno de los temas que genera polémicas en la medicina.

# FUTURO

Sábado 22 de enero de 2000

Ciencia y salud

## Informe sobre asma

El grito, 1893. Por Edvard Munch (1863-1944), quien redefinió los límites de la expresión artística y propició el advenimiento del expresionismo alemán. Galería Nacional, Oslo, Noruega.

Por Agustín Biasotti

Es inevitable: hablar de asma implica abordar una paradoja sobre la cual los médicos siguen sin ponerse del todo de acuerdo. ¿Cuáles son los dos más destacados ingredientes de este polémico cóctel? Uno de ellos es que el mayor conocimiento de los mecanismos que aceitan las complejas maquinarias de esta enfermedad —que ha engrosado y perfeccionado el arsenal farmacológico para hacerles frente—, ha permitido que, al menos en los países desarrollados, cada vez sean menos los pacientes asmáticos que reciben tratamiento durante las tan temidas crisis. Para muchas de estas personas, el uso apropiado de la medicación preventiva les ha permitido no sólo mantenerse alejadas de las salas de guardia de los hospitales, sino también llevar una vida completamente normal.

Pero, a pesar de estos avances en el tratamiento del asma, los especialistas en la materia coinciden en que la porción de la humanidad que se ve afectada por esta enfermedad ex-

perimenta desde hace aproximadamente cuatro décadas un crecimiento más que preocupante, postulando al asma como una de los problemas de salud pública a mantener en la agenda del día. En cuanto a las causas que se esgrimen para explicar este fenómeno de alcance mundial, son muchas y, como es de suponer, los científicos aún no han acordado a cuáles hay que echarles la culpa.

### Números en alza

Según estadísticas confeccionadas por la Iniciativa Global por el Asma, que encaran en forma conjunta la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), el asma es la enfermedad crónica más común de la infancia, y ocupa el tercer puesto en la edad adulta (detrás de la diabetes y la epilepsia). Está presente en todos los países, independientemente de su nivel de desarrollo; se estima que en la actualidad el número de personas que padece esta enfermedad supera los 300 millones.

En países que, a diferencia de la Argentina, cuentan con estadísticas confiables, como Estados Unidos, Canadá, Francia, Gran Bretaña, Australia o Nueva Zelanda, el aumento de la prevalencia en los últimos diez años oscila entre un 20 por ciento y un 50 por ciento. Para peor, en estos países no sólo se ha verificado un aumento de la presencia de esta enfermedad en la población, también se ha visto que los índices de mortalidad han experimentado un crecimiento muy importante: en Estados Unidos, la mortalidad por asma creció un 50 por ciento entre 1979 y fines de los 90.

“En la Argentina mueren aproximadamente 1000 asmáticos cada año —señala la doctora Anahí Yáñez, jefa de Alergia e Inmunología del Departamento de Clínica Médica del Hospital Aeronáutico Central—. Muchas de estas muertes podrían ser evitadas con un buen diagnóstico, un tratamiento adecuado y la educación del paciente para que aprenda cómo tratar su enfermedad. Sin embargo, el asma no sólo se encuentra subdiagnosticada, sino también subtratada”.

## La biología que viene

**Por Javier Sampedro**  
El País de Madrid

Dentro de 500 años, cuando los historiadores —lo que sea que haya venido a sustituirlos— se hayan olvidado del proyecto genoma humano, del maíz transgénico y de la oveja "Dolly", el nombre de Sidney Brenner seguirá inscrito con letras de oro en los anales de la biología. Este científico de 72 años —británico de origen sudafricano, y cuyas contribuciones a la genética tienen una trascendencia evidente para toda la comunidad científica, con la posible excepción de la Academia sueca— lleva medio siglo haciendo investigación con el "sello Brenner": rompiendo esquemas, abriendo campos, creando escuela. Brenner, a finales de los años cincuenta, se convirtió en el brazo derecho de Francis Crick, codescubridor del ADN. Juntos dilucidaron, en un experimento clásico por su elegancia, la naturaleza del código genético, y rápidamente delinearon los fundamentos de la biología molecular, que es actualmente una de las áreas más fértiles de la actividad científica mundial.

A finales de los sesenta, sin embargo, Brenner decidió que la biología molecular ya no era intelectualmente estimulante, y eligió un pequeño gusano, *Caenorhabditis elegans*, como sistema modelo para estudiar cómo los genes diseñan a los animales. Inauguró así un campo en el que trabajan actualmente más de mil científicos en el mundo. El gusano de Brenner nació en noviembre de 1998 la carrera de describir los genomas animales (el genoma es el conjunto de los genes de un ser vivo).

### Un mensaje que (si llega) dirá muy poco

—¿Cómo será la biología dentro de dos o tres años, cuando se haya completado el genoma humano?

—Enviar un hombre a la Luna es muy fácil. Lo difícil es traerlo de vuelta. Con el genoma pasa lo mismo. Describir el genoma humano es trivial. Pero cuando acabemos, habrá que traerlo de vuelta: comprender el significado, resolver los grandes problemas de la biología de nuestra especie. La mayor parte de la gente cree que la secuencia del genoma humano va a ser una especie de mensaje llegado del cielo. Pero lo cierto es que ese mensaje nos va a decir muy poco. Nos va a decir algo como: "Mirá, esto es lo que tenés que entender de ahora en más".

—¿Usted es adicto a las paradojas, ¿no?

—Ya lo creo.

—¿Cree que son importantes para la ciencia?

—Lo son. Las paradojas señalan exactamente el punto donde hay algo difícil de explicar, y es ahí donde suelen ocultarse las claves cruciales. Por cierto que hay un montón de paradojas en el genoma humano y la mayoría de los científicos tiende a volver la vista hacia otro lado.

—Diga una.

—Parte del genoma son elementos de control, los que dicen dónde y cuándo deben activarse los genes que tienen al lado. Si comparamos los elementos de control de dos genes humanos que se activan igual, encontramos que sólo se parecen vagamente. Pero si comparamos el de un gen humano con el del mismo gen de otra especie muy alejada, son idénticos al ciento por ciento. Yo no sé qué quiere decir esto, pero "tiene" que ser algo importante.

### Una disciplina teórica

—¿Es posible hacer hoy una biología tan creativa como en su juventud?

—Creo que, de hecho, es mucho más fácil hacerla ahora, debido a la enorme cantidad de información disponible. Estoy seguro de que la biología se va a convertir muy pronto en

una disciplina teórica, y creo que todos los científicos creativos estarán pronto en el campo de la evolución. El gran reto es reconstruir el pasado, y eso requiere pensamiento creativo. Secuenciar genomas no es más que cocinar, pero averiguar cómo han llegado a ser como son es una tarea hecha a medida para las mentes más inquisitivas.

—En los años sesenta, usted decidió que las líneas maestras de la biología molecular habían sido ya resueltas...

—Sí, sí...

—...y dejó ese campo, pensando que un gran número de investigadores entraría en él...

—Por supuesto.

—...y acabaría de dilucidar "los detalles químicos", es decir, el trabajo sucio.

—Pues claro que sí. Si la ciencia fuera como una partida de ajedrez, la única parte interesante sería la apertura. El resto es muy aburrido y lo puede hacer cualquiera. En los movimientos iniciales es donde se plantean los desafíos intelectuales, y también las cuestiones prácticas más relevantes.

—Y el resto lo puede hacer una computadora... como la "Deep Blue".

—El resto no hay más que llevarlo a cabo. No lo digo en un sentido ofensivo, pero el caso es que eso ya no es un trabajo interesante ni estimulante. Pura rutina.

—En el momento en que el genoma del gusano fue secuenciado por completo, ¿qué supimos que no supiéramos ya un minuto antes?

—La genética clásica sólo puede encontrar un gen normal cuando existe una versión anormal de ese gen (una mutación). Pero hay montones de genes para los que no hay mutantes, y describir el genoma completo es la única forma de encontrarlos. Sólo ahora sabemos cuál es el número total de genes del gusano. Eso es lo que no sabíamos un minuto antes.

—¿Se podría transmitir esa información a un planeta de otro sistema solar de modo que surgiera allí un gusano?

—El problema es que no basta con "computar" el gusano: luego hay que "construirlo". Haría falta algo así como una célula vacía, en el otro planeta, en la que poner el ADN del gusano. Desde luego, si en aquel planeta hubiera marcianos que dispusieran de caballos pero no de cebras, nosotros podríamos transmitirles la información genética de la cebra, y ellos podrían ponerla en un óvulo de caballo. Creo recordar que (el astrónomo británico) Fred Hoyle especuló con algo parecido.

—En tiempos de Linneo, los biólogos catalogaban miles de especies. Ahora catalogan miles de genes. ¿Es la llamada "genómica" una nueva versión de la taxonomía sistemática?

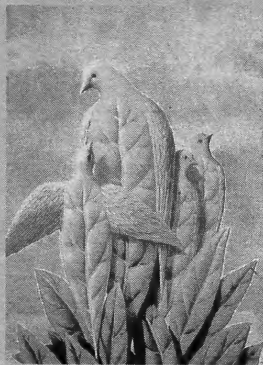
—No. La genómica trata de abordar un concepto fundamental, que es éste: ¿podemos "computar" los organismos? ¿Puede construirse un animal sólo con la secuencia de su información genética? El problema, sin embargo, es que yo no creo que esa cuestión pueda responderse hoy. Incluso es posible que la respuesta no exista nunca.

—¿Por qué?

—Porque los sistemas biológicos son producto de la evolución. Si las matemáticas son el arte de lo perfecto y la física es el arte de lo óptimo, la biología no es más que el arte de lo satisfactorio: cualquier cosa sirve, siempre que funcione. Muchas cosas que encontramos en los genomas no están ahí por una razón lógica, relativa al diseño óptimo, sino que son una mera consecuencia de la forma en que los genomas surgieron en la historia. Lo interesante de los genomas es su continuidad histórica.

—¿Se llegará a deducir la existencia de algo así como un genoma primordial del que surgieron todos los genomas animales?

—Probablemente sí. Más aún, deduciremos un genoma humano primordial, del que se deriva el genoma de cada persona concreta; un genoma primordial de los primates, uno de todos los vertebrados, etcétera.



**Las Gracias Naturales**  
Por René Magritte

# Informe sobre asma

## Las dos Alemanias

Como es de suponer, son muchas las causas que se le atribuyen al crecimiento del asma. Para algunos científicos éste se debe simplemente a que el mejor conocimiento de la enfermedad se traduce en un mayor número de casos diagnosticados; para otros la causa del incremento de los índices de prevalencia es un mejor registro estadístico de la enfermedad; incluso también están quienes culpan a las modificaciones que ha sufrido en los últimos años la definición misma de asma.

Sin embargo, el grupo de investigadores que se inclinan por echarles la culpa a los cambios que viene experimentando el medio ambiente durante el siglo XX se encuentra actualmente superpoblado. "Todos los cambios que han experimentado los distintos microclimas como resultado de la contaminación favorecen el aumento de las enfermedades respiratorias inflamatorias como el asma", sostiene la doctora Yáñez, para luego agregar que "esta mayor prevalencia está subvencionada por la forma de vida occidental".

Y es en este punto en el que a los especialistas en alergia e inmunología les encanta —a veces por motivos estrictamente médicos— citar una investigación realizada en Alemania poco antes de la caída del Muro de Berlín. El archifamoso estudio apodado "de las dos Alemanias" tuvo como objetivo medir la influencia que sobre las enfermedades respiratorias inflamatorias posee la calidad del aire que se respira fuera y dentro de las casas. Según este trabajo, los modernos hogares occidentales que contaban con todos los signos de comodidad (calefacción, pisos alfombrados, profusión de mascotas, etc.) presentaron índices de prevalencia de asma más elevados que los hogares que se hallaban del otro lado del muro. Por otra parte, la menor presencia de áreas industrializadas cerca de estos últimos produciría menos contaminación ambiental y menos casos de asma.

## Ciudades modernas

Para la neumóloga Silvia Quadrelli, investigadora del Laboratorio de Neumología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari de la Universidad de Buenos Aires, "es probable que en las ciudades modernas en las que se pasa más tiempo en hogares eficientemente calefaccionados, la humedad favorezca la presencia de elementos alérgicos como los hongos y los ácaros domésticos, pero aun así se culpa sin que se sepa del todo bien al incremento de la contaminación ambiental". Para la especialista, investigaciones como la de las dos Alemanias son demasiado confusas; además, "los estudios epidemiológicos sirven para plantear preguntas, no respuestas".

## Cambio de roles

Hasta no hace mucho tiempo, el tratamiento de los pacientes con asma se traducía en la práctica médica en un mejor y más efectivo manejo de las crisis asmáticas (o exacerbaciones) que, con periodicidad variable, experimentan los pacientes. Su protagonista principal, el espasmo bronquial, es sin lugar a dudas el síntoma más visible y característico de esta enfermedad. Se produce cuando, al contraerse el músculo que recubre por dentro la pared de los bronquios, se achica el espacio por donde circula el aire dentro de los pulmones, dificultando la respiración del paciente (disnea).

"Pero la obstrucción de la vía aérea no sólo ocurre durante una crisis, ésta también es el resultado de una inflamación crónica de la mucosa que recubre el interior de los bronquios, y que afecta a los pacientes tanto en las crisis como en los períodos intercrisis —explica la doctora Quadrelli—. Siempre se

supo que la base subyacente del espasmo bronquial en los asmáticos era la inflamación, pero en los últimos diez años se comenzó a darle más importancia, entendiendo que en realidad el espasmo bronquial es secundario a la inflamación de la mucosa bronquial subyacente".

El espasmo bronquial no es sino una suerte de actor de reparto, que entra en escena para secundar y darle mayor dramatismo al verdadero protagonista de la obra: la inflamación de la vía aérea que subyace a toda crisis. Sólo durante las crisis el espasmo bronquial asume un papel más relevante, pudiendo incluso ser quien haga caer el telón del final.

## Drogas para cada ocasión

Este cambio de roles ha contribuido a redefinir la enfermedad —el asma es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la obstrucción reversible de las vías aéreas— y ha reorientado la dirección del tratamiento hacia la reducción de la inflamación. Hoy por hoy, ya no se trata tan sólo de asistir al paciente que padece en carne propia una crisis asmática; los períodos intercrisis, en los que el paciente se siente bien y la enfermedad parece estar bajo control, también son (o deberían ser) tratados.

El actual tratamiento del asma está a años luz del que disponían los pacientes 30 años atrás. Los corticoides sistémicos, por aquel entonces la medicación de elección, han sido desplazados para los casos que no responden a drogas más modernas. El uso continuado de estos potentes antiinflamatorios ha demostrado a través de los años tener numerosos efectos adversos, como la descalcificación de los huesos, disminución de la resistencia a las enfermedades, aumento de la incidencia de úlcera gástrica, hipertensión y diabetes farmacológica, entre otros.

En las últimas décadas, el lugar de los corticoides sistémicos fue ocupado por los corticoides inhalados, que requieren dosis muchísimo más pequeñas para cumplir con su tarea de combatir la inflamación bronquial crónica. "Con ellos cambió completamente el tratamiento del asma —señala la doctora Quadrelli—, constituyen la primera línea de tratamiento". Pero cuando no logran controlar la inflamación que deviene en espasmo bronquial, entonces es necesario recurrir a sus compañeros: los broncodilatadores.

"Estos últimos son medicamentos sintomáticos que se utilizan para combatir el espasmo bronquial; se dividen en drogas de acción rápida y drogas de acción prolongada". Mientras que los primeros constituyen la medicación "de rescate" que utiliza el paciente durante una crisis, el efecto de las segundas es más prolongado, lo que determina que se recurra a ellas cuando el paciente debe utilizarlas en forma regular.

## La genética del asma

Haciendo un breve paréntesis en el tema medicamentos, en donde los científicos parecen haber alcanzado cierto grado de consenso (que como veremos algunos párrafos abajo, esto no es así en todos los casos), existen cuestiones de fondo que todavía no han sido completamente respondidas. ¿Existe una base genética para el asma?, es una de las que más se adecua a estos tiempos en que a diario los científicos hallan un gen capaz de explicar un amplio espectro de fenómenos, desde la tendencia a la obesidad hasta el gusto por la música clásica.

"El asma tiene una base genética —afirma la doctora Yáñez—. Lo más probable es que sean varios y no uno solo los genes implicados, pero eso todavía no se sabe del todo". En los últimos años, y gracias al desarrollo y perfeccionamiento de las modernas técnicas de las que se vale la biología molecular, esta disciplina ha logrado identificar un re-

## La biología que viene

Por Javier Sampedro  
El País de Madrid

Dentro de 500 años, cuando los historiadores —o lo que sea que haya venido a sustituirlos— se hayan olvidado del proyecto genoma humano, del maíz transgénico y de la oveja "Dolly", el nombre de Sidney Brenner seguirá inscrito con letras de oro en los anales —británico de origen sudafriicano, y cuyas contribuciones a la genética tienen una trascendencia evidente para toda la comunidad científica, con la posible excepción de la Academia sueca— lleva medio siglo haciendo investigación con el "selo Brenner", rompiendo esquemas, abriendo campos, creando escuela. Brenner, a finales de los años cincuenta, se convirtió en el brazo derecho de Francis Crick, descubridor del ADN. Juntos elucidaron, en un experimento clásico pero elegante, la naturaleza del código genético, y rápidamente delinearon los fundamentos de la biología molecular, que es actualmente una de las áreas más fértiles de la actividad científica mundial.

A finales de los sesenta, sin embargo, Brenner decidió que la biología molecular ya no era intelectualmente estimulante, y eligió un pequeño gusano, *Caenorhabditis elegans*. Para él, este sistema modelo para estudiar cómo los genes diseñan a los animales. Inauguró así un campo en el que trabajan actualmente más de mil científicos en el mundo. El gusano de Brenner ganó en noviembre de 1998 la carrera de describir los genomas animales (el genoma es el conjunto de los genes de un ser vivo).

Las Gracias Naturales  
Por René Magritte

### Un mensaje que (le) llegará muy poco

—¿Cómo será la biología dentro de dos o tres años, cuando se haya completado el genoma humano?

—Enviar un hombre a la Luna es muy fácil. Lo difícil es traerlo de vuelta. Con el genoma pasa lo mismo. Describir el genoma humano es trivial. Pero cuando acabemos, habrá que traerlo de vuelta: comprender el significado, resolver los grandes problemas de la biología de nuestra especie. La mayor parte de la gente cree que la secuencia del genoma humano va a ser una especie de mensaje legado del cielo. Pero lo cierto es que ese mensaje nos va a decir muy poco. Nos va a decir algo como: "Mirá, esto es lo que tenés que entender de ahora en más".

—¿Usted es adicto a las paradojas, ¿no?

—Yo lo creo.

—¿Cree que son importantes para la ciencia?

—Lo son. Las paradojas señalan exactamente el punto donde hay algo difícil de explicar, y es ahí donde suelen ocurrir las claves cruciales. Por cierto que hay un montón de paradojas en el genoma humano y la mayoría de los científicos tienden a volver la vista hacia otro lado.

—Diga una.

—Parte del genoma son elementos de control, los que dicen dónde y cuándo deben activarse los genes que tienen al lado. Si comparamos los elementos de control de dos genes humanos que se activan igual, encontramos que sólo se parecen vagamente. Pero si comparamos el de un gen humano con el del mismo gen de otra especie muy alejada, son idénticos al ciento por ciento. Yo no sé qué quiere decir esto, pero "tiene" que ser algo importante.

—¿Es posible hacer hoy una biología tan creativa como en su juventud?

—Creeo que, de hecho, es mucho más fácil hacerla ahora, debido a la enorme cantidad de información disponible. Estoy seguro de que la biología se va a convertir muy pronto en

una disciplina teórica, y creo que todos los científicos creativos estarán pronto en el campo de la evolución. El gran reto es reconstruir el pasado, y eso requiere pensamiento creativo. Secuenciar genomas no es más que cocinar, pero averiguar cómo han llegado a ser como son es una tarea hecha a medida para las mentes más inquisitivas.

—En los años sesenta, usted decidió que las líneas maestras de la biología molecular habían sido ya resueltas.

—Sí, sí.

—¿Y dejó ese campo, pensando que un gran número de investigadores entraría en él...

—Por supuesto.

—¿Y acabaría de dilucidar "los detalles químicos", es decir, el futuro del campo?

—Pues claro que sí. Si la ciencia fuera como una partida de ajedrez, la única parte interesante sería la apertura.

El resto es muy aburrido y lo puede hacer cualquiera. En los movimientos iniciales es donde se plantean los desafíos intelectuales, y también las cuestiones prácticas más relevantes.

—¿Y el resto lo puede hacer una computadora... como la "Deep Blue"?

—El resto no hay más que llevarlo a cabo. No lo digo en un sentido ofensivo, pero el caso es que eso ya no es un trabajo interesante ni estimulante. Para mí, no.

—En el momento en que el genoma del gusano fue secuenciado por completo, ¿qué supimos que no supieramos ya un minuto antes?

—La genética clásica sólo puede encontrar un gen normal cuando existe una versión anormal de ese gen (una mutación). Pero hay montones de genes para los que no hay mutantes, y describir el genoma completo es la única forma de encontrarlos. Sólo ahora sabemos cuál es el número total de genes del gusano. Eso es lo que no sabíamos un minuto antes.

—¿Se podría transmitir esa información a un planeta de otro sistema solar de modo que surgiera allí un gusano?

—El problema es que no basta con "compartir" el gusano: luego hay que "construirlo". Haría falta algo así como una célula vacía, en el otro planeta, en la que poner el ADN del gusano. Desde luego, si en aquel planeta hubiera marcianos que dispusieran de caballos pero no de cebras, nosotros podríamos transmitirles la información genética de la cebra, y ellos podrían ponerla en un óvulo de caballo.

Creo recordar que (el astrónomo británico) Fred Hoyle especuló con algo parecido.

—En tiempos de Linneo, los biólogos catalogaban miles de especies. Ahora catalogan miles de genes. ¿Es la llamada "genómica" una nueva versión de la taxonomía sistemática?

—No. La genómica trata de abordar un concepto fundamental, que es éste: ¿podemos "computar" los organismos? ¿Podemos construir un animal sólo como secuencia de su información genética? El problema, sin embargo, es que yo no creo que esa cuestión pueda responderse hoy. Incluso es posible que la respuesta no exista nunca.

—¿Por qué?

—Porque los sistemas biológicos son producto de la evolución. Si las matemáticas son el arte de lo perfecto y la física es el arte de lo óptimo, la biología no es más que el arte de lo satisfactorio: cualquier cosa sirve, siempre que funcione. Muchas cosas que encontramos en los genomas no están ahí por una razón lógica, relativa al diseño óptimo, sino que son una mera consecuencia de la forma en que los genomas surgieron en la historia. Lo interesante de los genomas es esa continuidad histórica.

—Se llegará a deducir la existencia de algo así como un genoma primordial del que surgieron todos los genomas animales?

—Probablemente sí. Más aún, deduciremos un genoma humano primordial, del que se derivó el genoma de cada persona concreta; un genoma primordial de los primates, uno de todos los vertebrados, etcétera.

# Informe sobre asma

## Las dos Alemanias

Como es de suponer, son muchas las causas que se le atribuyen al crecimiento del asma. Para algunos científicos éste se debe simplemente a que el mejor conocimiento de la enfermedad se traduce en un mayor número de casos diagnosticados; para otros la causa del incremento de los índices de prevalencia es un mejor registro estadístico de la enfermedad; incluso también están quienes culpan a las modificaciones que ha sufrido en los últimos años la definición misma de asma.

Sin embargo, el grupo de investigadores que se inclinan por echarle la culpa a los cambios que viene experimentando el medio ambiente durante el siglo XX se encuentra actualmente superpoblado. "Todos los cambios que han experimentado los distintos microclimas como resultado de la contaminación favorecen el aumento de las enfermedades respiratorias inflamatorias como el asma", sostiene la doctora Yáñez, para luego agregar que "esta mayor prevalencia está subyacente por la forma de vida occidental".

Y es en este punto en el que a los especialistas en alergía e inmunología les encanta: a veces no por motivos estrictamente médicos —citar una investigación realizada en Alemania poco antes de la caída del Muro de Berlín. El archaico estudio apodado "de las dos Alemanias" tuvo como objetivo medir la influencia que sobre las enfermedades respiratorias inflamatorias posee la calidad del aire que se respira fuera y dentro de las casas. Según este trabajo, los modernos hogares occidentales que contaban con todos los signos de comodidad (calefacción, pisos alfombrados, profusión de mascotas, etc.) presentaban índices de prevalencia de asma más elevados que los hogares que se hallaban del otro lado del muro. Por otra parte, la menor presencia de áreas industrializadas cerca de estos últimos produciría menos contaminación ambiental y menos casos de asma.

En las últimas décadas, el lugar de los corticoides sistémicos fue ocupado por los corticoides inhalados, que requieren dosis mucho más pequeñas para cumplir con su tarea de combatir la inflamación bronquial crónica. "Con ellos se terminó completamente el tratamiento del asma", señala la doctora Quadrelli, "constituyen la primera línea de tratamiento". Pero cuando no logran controlar la inflamación que deviene en espasmo bronquial, entonces es necesario recurrir a sus compañeros: los broncodilatadores.

"Estos últimos son medicamentos sintomáticos que se utilizan para combatir el espasmo bronquial; se dividen en drogas de acción rápida y drogas de acción prolongada". Mientras que los primeros constituyen la medicación "de rescate" que utiliza el paciente durante una crisis, el efecto de las segundas es más prolongado, lo que determina que se recurra a ellas cuando el paciente debe utilizarlas en forma regular.

En otras palabras, así como no todos los pacientes asmáticos son asmáticos y manifiestan su atopía a través de otros síntomas (dermatológicos, por ejemplo), no todos los asmáticos son alérgicos. En cuanto a la naturaleza genética de la relación asma-atopía, según la especialista, "se sabe que al igual que el asma la atopía también tiene una base genética, lo que aún no se sabe si es la base genética es la misma que la del asma".

Es por ello que la inmunoterapia —vacunas para evitar la respuesta alérgica del paciente— es un tema de debate. Para la doctora Yáñez, no todos los casos de asma pueden ser tratados con inmunoterapia. "Está indicada como complemento del tratamiento convencional, en determinados casos en los que se conoce al agente causal de la respuesta alérgica". Por su parte, la doctora Quadrelli es terminante: "No hay ninguna evidencia experimental seria que haya demostrado que la inmunoterapia cura el asma. Además, no es útil por una relación costo-beneficio; hay que aplicarle al paciente tres inyecciones semanales durante tres años,

supo que la base subyacente del espasmo bronquial en los asmáticos era la inflamación, pero en los últimos diez años se comenzó a darle más importancia, entendiendo que en realidad el espasmo bronquial es secundario a la inflamación de la mucosa bronquial subyacente".

El espasmo bronquial no es sino una suerte de actor de reparto, que entra en escena para secundar y darle mayor dramatismo al verdadero protagonista de la obra: la inflamación de la vía aérea que subyace a toda crisis. Sólo durante las crisis el espasmo bronquial assume un papel más relevante, pudiendo incluso ser quien haga caer el telón del final.

Drugs para cada ocasión

Este cambio de roles ha contribuido a redefinir la enfermedad —el asma es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la obstrucción reversible de las vías aéreas— y ha reorientado la dirección del tratamiento hacia la reducción de la inflamación. Hoy por hoy, ya no se trata tan sólo de asistir al paciente que padece en carne propia una crisis asmática; los perdedores intersticiales, en los que el paciente se siente bien y la enfermedad parece estar bajo control, también son (o deberían ser) tratados.

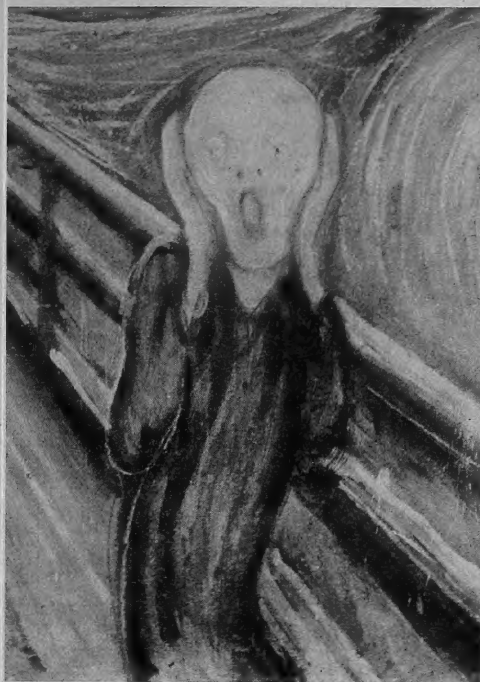
El actual tratamiento del asma está a años luz del que disponían los pacientes 30 años atrás. Los corticoides sistémicos, por aquel entonces la medicación de elección, han sido desplazados para los casos que no responden a drogas más modernas. El uso continuado de estos potentes antiinflamatorios ha demostrado a través de los años tener numerosos efectos adversos, como la descalcificación de los huesos, disminución de la resistencia a las enfermedades, aumento de la incidencia de úlcera gástrica, hipertensión y diabetes farmacológica, entre otros.

En las últimas décadas, el lugar de los corticoides sistémicos fue ocupado por los corticoides inhalados, que requieren dosis mucho más pequeñas para cumplir con su tarea de combatir la inflamación bronquial crónica. "Con ellos se terminó completamente el tratamiento del asma", señala la doctora Quadrelli, "constituyen la primera línea de tratamiento". Pero cuando no logran controlar la inflamación que deviene en espasmo bronquial, entonces es necesario recurrir a sus compañeros: los broncodilatadores.

"Estos últimos son medicamentos sintomáticos que se utilizan para combatir el espasmo bronquial; se dividen en drogas de acción rápida y drogas de acción prolongada". Mientras que los primeros constituyen la medicación "de rescate" que utiliza el paciente durante una crisis, el efecto de las segundas es más prolongado, lo que determina que se recurra a ellas cuando el paciente debe utilizarlas en forma regular.

En otras palabras, así como no todos los pacientes asmáticos son asmáticos y manifiestan su atopía a través de otros síntomas (dermatológicos, por ejemplo), no todos los asmáticos son alérgicos. En cuanto a la naturaleza genética de la relación asma-atopía, según la especialista, "se sabe que al igual que el asma la atopía también tiene una base genética, lo que aún no se sabe si es la base genética es la misma que la del asma".

Es por ello que la inmunoterapia —vacunas para evitar la respuesta alérgica del paciente— es un tema de debate. Para la doctora Yáñez, no todos los casos de asma pueden ser tratados con inmunoterapia. "Está indicada como complemento del tratamiento convencional, en determinados casos en los que se conoce al agente causal de la respuesta alérgica". Por su parte, la doctora Quadrelli es terminante: "No hay ninguna evidencia experimental seria que haya demostrado que la inmunoterapia cura el asma. Además, no es útil por una relación costo-beneficio; hay que aplicarle al paciente tres inyecciones semanales durante tres años,



El grito, 1893.  
Por Edward Munch  
(1863-1944).

## Sobre aerosoles y otros mitos

Siempre se tejen mitos en torno de las dolencias que aquejan al ser humano y a los caminos que halla la medicina para combatirlos. En el caso del asma, uno de los más frecuentes se refiere a los medicamentos en aerosol. "Los pacientes les da mucho miedo, existe la creencia de que producen acostumbramiento y hasta adicción, y que son perjudiciales para el corazón", cuenta la doctora Quadrelli. Con el objetivo de echar algo de luz sobre este tema, el doctor Martelli estudió en el Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer a pacientes con asma casi fatal, y demostró que el aerosol no provoca arritmias cardíacas importantes en pacientes que deben recurrir a broncodilatadores que se administran con aerosoles.

Otro de los mitos populares es que ante toda enfermedad —y el asma no es una excepción— siempre es mejor no tomar medicamentos. Ante una crisis de asma, el "ya se me va a pasar" termina indefectiblemente en la sala de guardias del hospital, afirma la especialista. "Cuando se desencadena una crisis asmática, no existe ninguna buena razón por la cual ésta deba irse, y generalmente se termina recurriendo a aquello que se quiere evitar: los medicamentos más fuertes como los corticoides sistémicos".

duciendo número de genes cuya presencia estaría relacionada con esta enfermedad. "Pero si bien existe cierta predisposición de base genética, esto no significa que haya un gen que determine que una persona va a ser asmática o no, ni tampoco un gen que determine que algunos van a ser asmáticos severos y otros asmáticos leves —aclara la doctora Quadrelli—. Lo que sí se sabe es que existe cierta relación familiar, que la mayoría de los pacientes asmáticos tienen antecedentes familiares de asma".

La polémica de las vacunas

Otro factor que suele ser asociado con la inflamación y el espasmo bronquial característicos del asma es la atopía: la capacidad del sistema inmunológico de reaccionar con mecanismos alérgicos ante determinados factores alérgenos (ácidos, células epiteliales de la piel de perros y gatos, las esporas de los hongos o el polen, entre muchos otros). Pero aunque en algunos pacientes el asma es una enfermedad alérgica, en otros no.

En otras palabras, así como no todos los pacientes asmáticos son asmáticos y manifiestan su atopía a través de otros síntomas (dermatológicos, por ejemplo), no todos los asmáticos son alérgicos. En cuanto a la naturaleza genética de la relación asma-atopía, según la especialista, "se sabe que al igual que el asma la atopía también tiene una base genética, lo que aún no se sabe si es la base genética es la misma que la del asma".

Es por ello que la inmunoterapia —vacunas para evitar la respuesta alérgica del paciente— es un tema de debate. Para la doctora Yáñez, no todos los casos de asma pueden ser tratados con inmunoterapia. "Está indicada como complemento del tratamiento convencional, en determinados casos en los que se conoce al agente causal de la respuesta alérgica". Por su parte, la doctora Quadrelli es terminante: "No hay ninguna evidencia experimental seria que haya demostrado que la inmunoterapia cura el asma. Además, no es útil por una relación costo-beneficio; hay que aplicarle al paciente tres inyecciones semanales durante tres años,

con posibles efectos adversos".

Sobre la utilidad de los antileucotrienos

Otra línea de medicamentos que carece de consenso sobre su utilidad terapéutica es la integrada por los modernos antileucotrienos. Este reciente fruto de las millonarias inversiones realizadas por la industria farmacéutica que hace un par de años irrumpió en el mercado disfrazado de panacea todavía no ha logrado estar a la altura de su fama. Mientras algunos de sus abanderados pregonan unos efectos terapéuticos aún no contrastados, son muchos los especialistas que relativizan la utilidad de esta droga a la que el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH) le asigna un lugar modesto en el tratamiento de casos muy leves en pacientes que no toleran los corticoides inhalados.

"Se necesita mucha más investigación para que puedan ser usados en la población general —sostiene Yáñez—. No son muy eficaces, tienen efectos secundarios y, además, su costo es muy elevado". Para la doctora Quadrelli, "los antileucotrienos son muy interesantes desde el punto de vista teórico, porque son mediadores químicos que generan la inflamación. El problema es que no hay todavía suficiente información disponible que demuestre que son mejores que los corticoides inhalados".

"Son drogas muy caras que salieron al mercado hace dos años, pero que aun así se prescriben mucho debido a la gran presión que ejerce la industria farmacéutica". Un par de días luego lo apesetizo que resulta para estas empresas el mercado cautivo que delimita el asma. Se estima que en 1999 la venta de drogas para combatir esta enfermedad aportó a sus arcas 71 millones de dólares, y se calcula que para el 2003 representará un volumen de 12,2 mil millones.

Nuevos candidatos

Por suerte, la investigación farmacológica no ha apostado todas sus fichas a los antileucotrienos. Actualmente se encuentra en experimentación una sustancia química (interleukina-4) que forma parte de la respos-

ta inmune del organismo humano, y que está presente en altas cantidades en los pulmones de asmáticos. Teóricamente, bloquear esta sustancia reduciría los síntomas del asma; se espera que en el 2001 salga al mercado un compuesto que cumpla con dicha tarea.

Por su parte, los tratamientos convencionales también han experimentado muchas mejoras. Según Quadrelli, "además de aumentar la dosis de corticoides inhalados que puede ser administrada, en los últimos años se ha avanzado mucho en el desarrollo de nuevos dispositivos de inhalación: primero apareció la nebulización, después los aerosoles y, por último, los dispositivos de polvo seco, que no requieren propulsores".

"Una de las causas principales del fracaso de los tratamientos es que todos estos medicamentos son muy caros, por lo que los pacientes a veces cumplen a medias con el tratamiento o recurren a medicamentos como la teofilina, que son más baratos pero muy poco efectivos", explica la especialista.

Incógnitas y certezas

Además de determinar cuáles son las verdaderas causas del crecimiento de la prevalencia del asma, aún quedan muchas otras cuestiones por resolver a la hora de explicar los motivos y los mecanismos de esta enfermedad. ¿Por qué algunos pacientes son más severos que otros? ¿Cuál es la relación entre genética y severidad? ¿Por qué algunos responden a los medicamentos y otros no? ¿Por qué una gran obstrucción bronquial no siempre se corresponde con una manifestación de equivalente magnitud de espasmos bronquiales? son algunas de las preguntas que se formulan hoy en día los investigadores.

Pero de lo que sí se puede estar seguro es que la clave para convivir con el asma consiste en aceptar que es una enfermedad inflamatoria crónica, y que como tal suele acompañar al paciente durante toda su vida. Es por ello que los pacientes asmáticos deben mantenerse siempre en tratamiento médico, lo que implica respetar las indicaciones médicas en todo momento, incluso aquellos días en que el paciente se siente bien y las crisis brillan por su ausencia.

## Novedades en ciencia

### Rocas muy profundas

NewScientist Los geólogos están chocando: por primera vez, se han obtenido muestras de las rocas que existen a cientos de kilómetros de profundidad. Todo un record. Los orgullosos propietarios de las piedras son un grupo de geocóquinos australianos que, obviamente, no bajaron a buscarlas, porque se habrían cocinado. En realidad, Ken Collerson y sus colegas de la Universidad de Queensland le deben el regalito a la actividad volcánica: las famosas piedras fueron "escupidas" hasta la superficie por una chimenea volcánica de la isla Malaíta, que forma parte del famoso archipiélago de las Islas Salomón.

Después de analizar cuidadosamente a las ahora famosas rocas, Collerson y sus colegas descubrieron que contienen ciertos cristales minerales (por ejemplo, diamantes) que sólo pueden originarse a altísimas presiones. Y según él, algunos de los cristales que están presentes en estos xenolitos —tal como los llaman los geólogos— requieren presiones de unos 22 gigapascals para su formación. Y eso corresponde a la presión existente a la friolera de 700 kilómetros de profundidad. Al parecer, los xenolitos pertenecían a la zona más externa del manto terrestre. Y habrían sido arrancados, y empujados hacia arriba, por corrientes de magma, la sustancia ardiente (rocas fundidas) que forma la parte más interna del manto. La pétreo novedad fue anunciada durante un reciente encuentro de la Unión Geofísica Americana.

Las iguanas marinas encogen

nature Las iguanas marinas de las Galápagos saben cómo impresionar a los científicos al pasar: estos reptiles pueden engrosarse y volver a crecer a voluntad. Y serían los primeros vertebrados conocidos capaces de hacer tal cosa.

La sorprendente novedad fue anunciada recientemente por el norteamericano Martin Wikelski, un biólogo de la Universidad de Illinois, y su colega, la alemana Corinna Thom, de la Universidad de Würzburg.

Todo comenzó a principios de la década del 80, cuando estos investigadores empezaron a estudiar el comportamiento y las características de las Amblyrhynchius cristatus, las iguanas marinas que habitan el archipiélago de Galápagos. Y con los años, notaron algo sumamente extraño: cada vez que la corriente de El Niño atacaba, muchas iguanas adultas perdían peso y se engrosaban hasta un 20 por ciento. Y luego, volvían a su tamaño normal. De entrada, Wikelski y Thom dudaron de sus registros, pero se dieron cuenta de que los cambios de tamaño eran bien reales. Es más, a lo largo del tiempo, otros científicos creyeron advertir variaciones similares en salamandras y lagartijas, pero estas observaciones quedaban en el olvido. La cuestión es que, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sea lo que sea, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de



El grito, 1893.  
Por Edvard Munch  
(1863-1944).

ducido número de genes cuya presencia estaría relacionada con esta enfermedad.

"Pero si bien existe cierta predisposición de base genética, esto no significa que haya un gen que determine que una persona va a ser asmática o no, ni tampoco un gen que determine que algunos van a ser asmáticos severos y otros asmáticos leves —aclara la doctora Quadrelli—. Lo que sí se sabe es que existe cierta relación familiar, que la mayoría de los pacientes asmáticos tienen antecedentes familiares de asma".

## La polémica de las vacunas

Otro factor que suele ser asociado con la inflamación y el espasmo bronquial característicos del asma es la atopía: la capacidad del sistema inmunológico de reaccionar con mecanismos alérgicos ante determinados factores alérgicos (ácaros, células epiteliales de la piel de perros y gatos, las esporas de los hongos o el polen, entre muchos otros). Pero aunque en algunos pacientes el asma es una enfermedad alérgica, en otros no.

En otras palabras, así como no todos los pacientes atópicos son asmáticos y manifiestan su atopía a través de otros síntomas (dermatológicos, por ejemplo), no todos los asmáticos son atópicos. En cuanto a la naturaleza genética de la relación asma-atopía, según la especialista, "se sabe que al igual que el asma la atopía también tiene una base genética, lo que aún no se sabe es si esa base genética es la misma que la del asma".

Es por ello que la inmunoterapia —vacunas para evitar la respuesta alérgica del paciente— es un tema de debate. Para la doctora Yáñez, no todos los casos de asma pueden ser tratados con inmunoterapia: "Está indicada como complemento del tratamiento convencional, en determinados casos en los que se conoce al agente causal de la respuesta alérgica". Por su parte, la doctora Quadrelli es terminante: "No hay ningún estudio experimental serio que haya demostrado que la inmunoterapia cura el asma. Además, no es útil por una relación costo-beneficio: hay que aplicarle al paciente tres inyecciones semanales durante tres años,

con posibles efectos adversos".

## Sobre la utilidad de los antileucotrienos

Otra línea de medicamentos que carece de consenso sobre su utilidad terapéutica es la integrada por los modernos antileucotrienos. Este reciente fruto de las millonarias inversiones realizadas por la industria farmacéutica que hace un par de años irrumpió en el mercado disfrazado de panacea todavía no ha logrado estar a la altura de su fama. Mientras algunos de sus abanderados pregonan unos efectos terapéuticos aún no contrastados, son muchos los especialistas que relativizan la utilidad de esta droga a la que el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH) le asigna un lugar modesto en el tratamiento de casos muy leves en pacientes que no toleran los corticoides inhalados.

"Se necesita mucha más investigación como para que puedan ser usados en la población general —sostiene Yáñez—. No son muy eficaces, tienen efectos secundarios y, además, su costo es muy elevado". Para la doctora Quadrelli, "los antileucotrienos son muy interesantes desde el punto de vista teórico, porque son mediadores químicos que generan la inflamación. El problema es que no hay todavía suficiente información disponible que demuestre que son mejores que los corticoides inhalados".

"Son drogas muy caras que salieron al mercado hace dos años, pero que aun así se prescriben mucho debido a la gran presión que ejerce la industria farmacéutica". Un par de datos ilustra lo apetitoso que resulta para estas empresas el mercado cautivo que delimita el asma. Se estima que en 1999 la venta de drogas para combatir esta enfermedad aportó a sus arcas 7 mil millones de dólares, y se calcula que para el 2003 representará un volumen de 12,2 mil millones.

## Nuevos candidatos

Por suerte, la investigación farmacológica no ha apostado todas sus fichas a los antileucotrienos. Actualmente se encuentra en experimentación una sustancia química (interleukina-4) que forma parte de la respu-

## Sobre aerosoles y otros mitos

Siempre se tejen mitos en torno de las dolencias que aquejan al ser humano y a los caminos que halla la medicina para combatirlos. En el caso del asma, uno de las más frecuentes se refiere a los medicamentos en aerosol. "Los pacientes les tienen mucho temor, existe la creencia de que producen acostumbamiento y hasta adicción, y que son perjudiciales para el corazón", cuenta la doctora Quadrelli. Con el objetivo de echar algo de luz sobre este tema, el doctor Martelli estudió en el Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer a pacientes con asma casi fatal, y demostró que el aerosol no provoca arritmias cardíacas importantes en pacientes que deben recurrir a broncodilatadores que se administran con aerosoles.

Otro de los mitos populares es que ante toda enfermedad —y el asma no es una excepción— siempre es mejor no tomar medicamentos. Ante una crisis de asma, el "ya se me va a pasar" termina indefectiblemente en la sala de guardias del hospital, afirma la especialista. "Cuando se desencadena una crisis asmática, no existe ninguna buena razón por la cual ésta deba irse, y generalmente se termina recurriendo a aquello que se quiere evitar: los medicamentos más fuertes como los corticoides sistémicos".

ta inmune del organismo humano, y que está presente en altas cantidades en los pulmones de asmáticos. Teóricamente, bloquear esta sustancia reduciría los síntomas del asma; se espera que en el 2001 salga al mercado un compuesto que cumpla con dicha tarea.

Por su parte, los tratamientos convencionales también han experimentado muchas mejoras. Según Quadrelli, "además de aumentar la dosis de corticoides inhalados que puede ser administrada, en los últimos años se ha avanzado mucho en el desarrollo de nuevos dispositivos de inhalación: primero apareció la nebulización, después los aerosoles y, por último, los dispositivos de polvo seco, que no requieren propelentes".

"Una de las causas principales del fracaso de los tratamientos es que todos estos medicamentos son muy caros, por lo que los pacientes a veces cumplen a medias con el tratamiento o recurren a medicamentos como la teofilina, que son más baratos pero muy poco efectivos", explica la especialista.

## Incógnitas y certezas

Además de determinar cuáles son las verdaderas causas del crecimiento de la prevalencia del asma, aún quedan muchas otras cuestiones por resolver a la hora de explicar los motivos y los mecanismos de esta enfermedad. ¿Por qué algunos pacientes son más severos que otros? ¿Cuál es la relación entre genética y severidad?, ¿por qué algunos responden a los medicamentos y otros no? ¿por qué una gran obstrucción bronquial no siempre se corresponde con una manifestación de equivalente magnitud de espasmos bronquiales? son algunas de las preguntas que se formulan hoy en día los investigadores.

Pero de lo que sí se puede estar seguro es de que la clave para convivir con el asma consiste en aceptar que es una enfermedad inflamatoria crónica, y que como tal suele acompañar al paciente durante toda su vida. Es por ello que los pacientes asmáticos deben mantenerse siempre en tratamiento médico, lo que implica respetar las indicaciones médicas en todo momento, incluso aquellos días en que el paciente se siente bien y las crisis brillan por su ausencia.

## Novedades en ciencia

### Rocas muy profundas

NewScientist Los geólogos están chuchos: por primera vez, se han obtenido muestras de las rocas que existen a cientos de kilómetros de profundidad. Todo un record. Los orgullosos propietarios de las piedras son un grupo de geoquímicos australianos que, obviamente, no bajaron a buscarlas, porque se habrían cocinado. En realidad, Ken Collerson y sus colegas de la Universidad de Queensland le deben el regalito a la actividad volcánica: las famosas piedras fueron "escupidas" hasta la superficie por una chimenea volcánica de la isla Malaíta, que forma parte del famoso archipiélago de las Islas Salomón.

Después de analizar cuidadosamente a las ahora famosas rocas, Collerson y los suyos descubrieron que contienen ciertos cristales minerales (por ejemplo, diamantes) que sólo pueden originarse a altísimas presiones. Y según él, algunos de los cristales que están presentes en estos xenolitos —tal como las llaman los geólogos— requieren presiones de unos 22 gigapascas para su formación. Y eso corresponde a la presión existente a la friolera de 700 kilómetros de profundidad. Al parecer, los xenolitos pertenecían a la zona más externa del manto terrestre. Y habrían sido arrancados, y empujados hacia arriba, por corrientes de magma, la sustancia ardiente (rocas fundidas) que forma la parte más interna del manto. La pétreo novedad fue anunciada durante un reciente encuentro de la Unión Geofísica Americana.

### Las iguanas marinas encogen



nature Las iguanas marinas de las Galápagos saben cómo impresionar a los científicos: al parecer, estos reptiles pueden encogerse y volver a crecer a voluntad. Y serían los primeros vertebrados conocidos capaces de hacer tal cosa.

La sorprendente novedad fue anunciada recientemente por el norteamericano Martin Wikelski, un biólogo de la Universidad de Illinois, y su colega, la alemana Corinna Thom, de la Universidad de Würzburg.

Todo comenzó a principios de la década del 80, cuando estos investigadores empezaron a estudiar el comportamiento y las características de las *Amblyrhynchus cristatus*, las iguanas marinas que habitan el archipiélago de Galápagos. Y con los años, notaron algo sumamente extraño: cada vez que la corriente de El Niño atacaba, muchos ejemplares adultos parecían encogerse hasta un 20 por ciento. Y luego, volvían a su tamaño normal. De entrada, Wikelski y Thom dudaron de sus registros, pero se dieron cuenta de que los cambios de tamaño eran bien reales. Es más, a lo largo del tiempo, otros científicos creyeron advertir variaciones similares en salamandras y lagartijas, pero esas observaciones quedaron en el olvido. La cuestión es que, cuando confirmó una y otra vez sus datos, Wikelski armó una teoría: cuando el hambre las aprieta, las iguanas se achican, contrayendo especialmente el tamaño de sus huesos. Y eso ocurriría especialmente durante los embates de la corriente de El Niño, que provoca una importante disminución en la población de algas marinas, su principal alimento. Sería algo así como un "encogimiento adaptativo" para ahorrar energías: un menor tamaño achicaría esfuerzos y necesidades nutricionales.

## Libros y publicaciones

### Fronteras del tiempo

Daniel Castro Landeira  
Editorial Sudamericana, 244 pgs.

Daniel Castro Landeira



## FRONTERAS DEL TIEMPO

SOBRE ERAS,  
CALENDARIOS,  
Y EL VERDADERO  
COMIENZO  
DEL TERCER MILENIO

Editorial Sudamericana

Unidos o dominados, el año dos mil nos ha encontrado con nuestros Apocalipsis revestidos de las ya vulgares, más pronto que tarde, investiduras de la era digital. Esta vuelta, el anticristo más temido no vendría precedido de trompetas, jinetes o lluvias de fuego. Apocalipsis hubiera habido si las computadoras mostraban la hilacha, y los jinetes no corrían en el hipódromo. O si en vez de tormenta de fuego, hubiera habido escasez de velas por cortes de luz. Pero el anticristo, que eligió ser conocido con el ominoso y críptico nombre de Y2K, no se ha presentado aún... "Todo lo sólido se desvanece en el aire..." dijo uno a quien muchos creyeron Lucifer (y muchos otros, el verdadero salvador). Pero eso ya no importa. Señores, asunto del siglo pasado... ¿del siglo pasado?

Ah, no, momentito: nunca hubo año cero, así que en realidad el milenio no ha terminado...

La bizantina discusión alrededor de cuándo empieza realmente el nuevo milenio sobrevivió y pervive, aunque el nuevo milenio empieza el año que viene, eso ya se sabe. Pero es más lindo festejar el 2000 que el 2001, que para entonces va a parecer ya un poco viejo.

Pero no a todos les parece que ésta sea una discusión irrelevante. En vez de someterse al poder mediático de *El día del milenio*, Daniel Castro Landeira se lanza a su primera aventura literaria con un trabajo lúcido de la ensayística y la divulgación, en donde se debate precisamente este tema: ¿cuándo empieza el tercer milenio? Lo que hace Landeira de forma ágil, pero con demasia, es discutir con Stephen Jay Gould, que sostenía en el libro *Milenio* una postura ambigua en torno del verdadero inicio del siglo XXI. Hay que decir que lo de Gould, por ambiguo, es decididamente más interesante: Landeira se inclina ingenuamente hacia la exactitud, transformándose en un cruzado de la aritmética. En su trabajo hay una pretensión de simpatía demasiado manifiesta y la complicidad con el lector se vuelve por momentos obscuro.

Hecho a un lado el tema de los cerros, en *Fronteras del tiempo*, está consignada la cronología de varias civilizaciones junto a diversas curiosidades de sus calendarios: el chino, el maya, el babilonio y el de los revolucionarios de 1789. Por supuesto: la historia del calendario gregoriano y sus erratas, los problemas que trae el escurridizo "tiempo natural" (si es que tal cosa existe), la etimología de algunas palabras interesantes y algunas anécdotas ingeniosas.

Aunque el motor inicial de *Fronteras...* recaiga en la disputa en torno de la exactitud del cambio de milenio, lo más interesante es todo lo demás: los problemas relativos a cómo se hace para medir el tiempo y lo difícil que resulta.

**Mensajes a FUTURO**  
futuro@pagina12.com.ar

## El concepto de la independencia en la evolución biológica

# Complejidad versus incertidumbre

Por Jorge Wagensberg  
El País de Madrid

### La apertura al mundo

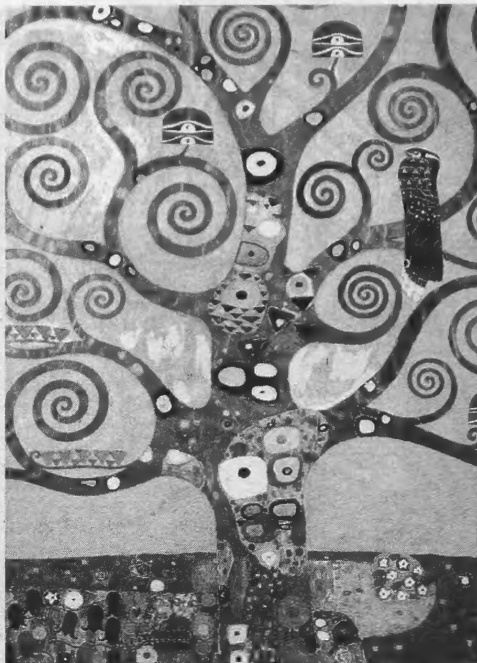
En la independencia activa el individuo se abre al mundo para mantener un estado estacionario lejos del equilibrio. Las ecuaciones de la física de sistemas abiertos y de la matemática de la comunicación explican cómo se consigue tal cosa. Si la in-

dependencia del entorno aumenta, se puede mantener la independencia del mismo estado aumentando la capacidad de anticipación del sistema (mejor percepción, mejor conocimiento...), o aumentando la capacidad de influir sobre el entorno inmediato, esto es, con más movilidad (capacidad para cambiar de entorno) o con más tecnología (capacidad para cambiar el entorno) como ocurre con la construcción de nidos o guaridas.

### El concepto de independencia

La incertidumbre del mundo es su más grande certidumbre. Así que, si hay una pregunta que vale la pena, es ésta: ¿cómo seguir vivo en un entorno incierto? A lo mejor resulta que la clave para comprender la evolución biológica no es el concepto de adaptación, sino el de independencia. La idea promete, porque la física y la matemática, sus leyes y teoremas, no entienden de adaptaciones, pero sí de independencias. Probemos.

Hay tres grandes familias de alternativas: la independencia pasiva. La manera más simple y banal de ser independiente es aislarse. Es cuando la frontera es impermeable a todo intercambio de materia, energía e información. Es la peor manera de ser independiente, porque en ese caso el severo Segundo Principio de la Termodinámica se aplica inapelable y el sistema resbala a un único estado posible, el de equilibrio termodinámico: es la muerte. Hay muchas maneras de estar vivo, pero sólo una de estar muerto. Con todo, la vida usa muchas y buenas aproximaciones de esta alternativa: la latencia, la hibernación, las formas resistentes como las semillas, el abrigo o el simple crecimiento (más inercia)... La idea es reducir la actividad o mantener la simplicidad y cruzar los dedos a la espera de tiempos mejores.



Arbol de la vida. Pintura de Gustav Klimt. Museo de Viena, Austria.

Si la independencia activa fracasa y las fluctuaciones del entorno son tan caprichosas que no hay manera de mantener el estado estacionario, todavía queda la posibilidad de la independencia nueva. Es la evolución. Se logra por combinación de individuos preexistentes. Estrategias de prestigio son la reproducción (especialmente la sexual, claro), la simbiosis u otro tipo de asociaciones... En este caso, las ecuaciones son claras: un aumento de la incertidumbre del entorno requiere un aumento de la complejidad del sistema.

### La primera bacteria

Progresar en un entorno es sencillamente ganar independencia respecto de él. Las líneas progresivas y las regresivas no son ejemplo y contraejemplo de un mismo evento contradictorio, sino dos casos particulares diferentes de otro más general. El regreso se da en condiciones de hiperestabilidad y el progreso bajo la presión de la incertidumbre ambiental. Podemos respirar aliviados y reconciliarnos con la fuerte intuición de que, después de todo, algo ha ocurrido entre la aparición de la primera bacteria procariota y, digamos, el nacimiento de Shakespeare.

## Juegos científicos

Bueno, el acertijo sobre el jardín de Tarski tuvo bastantes respuestas correctas aunque no tantas como el primero sobre los números y las letras (también hubo muchas respuestas equivocadas, digamos de paso). Vamos a ver qué pasa con éste, también de deducción lógica, en el que Willard Van Orman Quine y Hilary Putnam, filósofos del lenguaje que hicieron serias críticas al Círculo de Viena (como notarán en el diálogo), se plantean mutuamente un acertijo. Pónganse en el lugar de Putnam... y buena suerte. Como siempre habrá un libro de premio para las cincuenta primeras respuestas correctas.

Leonardo Moledo

### Concurso Gedisa/Futuro

#### ¿Cómo ganar el premio de Willard Quine?

Paseando por el jardín de Tarski, conversaban los filósofos Willard Van Orman Quine y Hilary Putnam y Quine le planteó el siguiente problema.

"Imagine, querido Putnam", dijo Quine, "que hay tres premios: A, B y C. El premio A es el mejor de los tres. El B es intermedio y el C es un premio consuelo que no vale nada: un chanchito alcancía que se puede comprar en cualquier negocio de todo por dos pesos.

—¿Además, para qué quiero un chanchito alcancía? —dijo Putnam— Yo soy un filósofo. Dígame el problema—y recogió tres flores, una de las cuales, por supuesto, resultó ser azul.

—Es muy fácil —le contestó Quine—. Usted debe formular un enunciado: si el enunciado es verdadero, entonces gana el premio A o el B (pero no sabe cuál, y puede ser el que a mí se me ocurra). Si el enun-

ciado es falso, se lleva C, el premio consuelo.

—Pero es muy fácil asegurarse el premio A o B —dijo Putnam.

—Por supuesto, mi querido Putnam, es muy fácil asegurarse el premio A o el B: basta con decir "dos más dos es cuatro" o "París es la capital de Francia", hasta el mismísimo Canap, del Círculo de Viena, podría conseguirlo. Pero supongamos que usted quiere ganar, si o si el premio A, cosa que le recomiendo, porque el premio B es una porquería. Entonces: ¿qué enunciado debe formular para asegurárselo? Hay sólo una manera.

—Ah, también es simple —le contestó Putnam—. El enunciado es...

Y efectivamente, Putnam ganó el premio A. ¿Cuál fue el enunciado que le dijo a Quine y por qué con ese enunciado uno gana el premio A si o si?

### Respuestas del sábado pasado

Y ésta es la solución del jardín de Tarski, del 15/1.

El primer estudiante estaba en lo cierto: siempre que se recogen tres flores, una es azul, y he aquí la razón.

Del informe del primer matemático se sigue que no puede haber más de una flor amarilla, porque si hubiera dos amarillas, uno podría recoger dos amarillas y una azul, contradiciendo que todo grupo de tres flores debe contener una flor roja. Del mismo modo, de lo que dice el segundo matemático resulta que no puede haber más de una flor azul, porque si hubiera dos azules, con dos azules y una amarilla, tendríamos un grupo de tres que no contiene ninguna roja. Pero tampoco puede haber más de una flor roja, porque si hubiera dos, otra vez, formo un grupo de dos rojas y una azul y contradigo al segundo matemático.

El resultado final es que el jardín de Tarski es muy particular: hay solamente tres flores en el jardín: una roja, una amarilla y una azul. Y por supuesto, si recojo tres flores, siempre una será azul, como decía el primer estudiante.



HILARY PUTNAM